



⑬ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 46 392 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 K 47/30
A 61 K 7/16
A 61 K 9/70
A 61 L 15/62

⑳ Aktenzeichen: 196 46 392.0
㉒ Anmeldetag: 11. 11. 96
㉔ Offenlegungstag: 14. 5. 98

DE 196 46 392 A 1

㉑ Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567
Neuwied, DE

㉓ Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

㉒ Erfinder:
Zerbe, Horst Georg, Dr., Green Pond, N.J., US; Guo,
Jian-Hwa, Dr., Sparta, N.J., US

㉕ Entgegenhaltungen:

DE 36 30 603 A1
EP 02 19 762 A1
CA 12 63 312
JP 61-0 30 516 A2

F.v.Bruchhausen (Hrsg.): Hagers Handbuch der
pharm. Praxis, Bd.2. Berlin u.a.: Springer, 1991,
S.849;
Ranade et al.: Drug Delivery Systems. Boca Raton
u.a.: CRC Press, 1996, S.62-65;
Anderson et al.: Advances in Drug Delivery
Systems
6., Amsterdam u.a.: Elsevier, 1994, S.37-38;
Datenbank Caplus auf STN, Deutsches Patentamt
am
19.6.97 AN: 1986: 193234 Caplus;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉖ Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle mit einer an der Schleimhaut haftklebenden, Pharmazeutika
oder Kosmetika zur dosierten Abgabe enthaltenden Schicht

㉗ Eine Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle
mit einer an der Schleimhaut haftklebenden Schicht ist
dadurch gekennzeichnet, daß die haftklebende Schicht
eine homogene Mischung enthält, bestehend aus einem
wasserlöslichen Polymer, einer Mischung nichtionischer
oberflächenaktiver Stoffe, einem Polyalkohol, einem kos-
metischen oder pharmazeutischen Wirkstoff, und einem
Geschmacks- oder Aromastoff.

DE 196 46 392 A 1

Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle mit einer an der Schleimhaut haftklebenden, Pharmazeutika oder Kosmetika zur dosierten Abgabe enthaltenden Schicht.

Derartige an der Mundschleimhaut haftklebende Dosiersysteme zur Anwendung in der Mundhöhle sind bekannt. Die US 5,047,244 beschreibt einen an der Mundschleimhaut haftklebenden Träger zur kontrollierten Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffs durch das Schleimhautgewebe, der eine wasserfreie, aber hydratisierbare Polymernatrix und amorphes Siliciumdioxid enthält.

Fakultativ kann ein wasserunlöslicher Film beigelegt werden, um die Oberfläche nichtadhäsiv zu gestalten. Die WO 91/06270 des gleichen Erfinders offenbart einen dreischichtigen Film zur verlängerten Abgabe eines aktiven Wirkstoffs in der Mundhöhle.

In gleicher Weise offenbart US 4,876,092 eine flächenförmige, adhäsive Zubereitung, umfassend eine adhäsive Schicht, welche bestimmte wasserlösliche und wasserunlösliche Polymere und einen wasserunlöslichen Träger enthält, welcher an der Mundschleimhaut haftet und dabei einen aktiven Wirkstoff an die Mundhöhle abgibt.

Alle diese vorgenannten Vorrichtungen sind nicht vollständig wasserlöslich und verbleiben in der Mundhöhle, selbst nach Erreichen des therapeutischen Ziels, und bereiten dem Patienten ein gewisses Unbehagen im Mund, das hauptsächlich durch die Trägerschicht verursacht wird, welche einen unlöslichen Rückstand im Mund zurückläßt.

Eine Reihe von Versuchen wurde unternommen, um das unguete Gefühl in der Mundhöhle zu verringern, welches durch die Starrheit und mangelnde Flexibilität der Trägerschicht verursacht wurde, indem man weiche Filmträger einführt. Die Dokumente EP 0 200 508 und EP 0 381 194 schlagen die Verwendung von Polyethylenfilmen, Polyvinylacetat, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Metallfolien, Stofflaminaten, Papier- oder Plastikfilm und ähnlichen Materialien als weiche Träger vor, wobei synthetische Harze wie Polyethylen, Vinylacetat-Homopolymere und Ethylen-Vinyl-Acetat bevorzugte Materialien sind. In gleicher Weise offenbart CA-PS 1 263 312 die Verwendung von Polyolefinen wie Polyethylen, Polypropylen, Polyester, PVC, sowie Vliesstoffen als weiche Trägermaterialien. Dennoch hinterlassen diese beim Patienten eine beträchtliche Menge von Rückständen des wasserunlöslichen Trägerfilms und verursachen dabei immer noch ein unbehagliches Gefühl. Eine naheliegende Lösung zur Überwindung dieses Problems war die Entwicklung schleimhauthaftender Filme, welche vollständig zerfallen oder sich im Speichel auflösen.

Fuchs und Hilmann (DE 24 49 865.5) stellten homogene, wasserlösliche Filme für buccale Zuführung von Hormonen her. Sie schlugen die Verwendung von wasserlöslichen Celulosederivaten wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose als Filmbildner vor.

Die beiden Patentschriften DE 36 30 603 und EP 0 219 762 offenbaren die Verwendung von quellbaren Polymeren wie Gelatine oder Maisstärke als Filmbildner, welche nach Applikation in der Mundhöhle langsam zerfallen, wobei sie einen aktiven Wirkstoff freisetzen, der im Film enthalten ist. Die gleichen Polymere können ebenfalls verwendet werden, um Filme herzustellen, die zur Zahnpflege dienen sollen, entsprechend der Beschreibung in EP 0 452 446. Aber auch diese Zubereitungen rufen ebenfalls ein ungutes Gefühl im Mund hervor, insbesondere verursacht durch ihre anfängliche Starrheit und verzögerte Erweichung. Hieraus resultiert ein Bedarf für eine Komposition zur Verwendung in der Mundhöhle, die dem Erfordernis

eines Wohlgefühls im Mund Rechnung trägt.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Zubereitung anzugeben, die geeignet ist, ein angenehmes Gefühl im Mund zu erzeugen, indem sie einen Film zur Applikation an der Mundschleimhaut vorsieht, der eine sofortige Benetzbarkeit aufweist und eine haftklebende Befestigung in der Mundhöhle unter Abgabe pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe, ermöglicht, die sich rasch auflöst bzw. zerfällt.

Die Lösung der Aufgabe gelingt bei einer Zubereitung der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art mit der Erfindung dadurch, daß die haftklebende Schicht eine homogene Mischung enthält, bestehend aus einem wasserlöslichen Polymer, einer Mischung nichtionischer oberflächenaktiver Stoffe, einem Polyalkohol, einem kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkstoff, und einem Geschmacksstoff.

Mit großem Vorteil ist der daraus resultierende Film charakterisiert durch eine sofortige Benetzbarkeit, welche den Film unverzüglich nach Applikation am Schleimhautgewebe erweichen läßt und beim Patienten ein unangenehmes Gefühl im Mund verhindert.

Der Film ist unter Verwendung konventioneller Beschichtungs- und Trocknungstechniken herstellbar, in Form und Größe nach Anforderungen spezieller Applikation vereinzelbar und in geeignete Packungen verpackbar.

Eine Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß das wasserlösliche Polymer der Zubereitung Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohol, Natriumalginate, Polyethylenglycol, Xanthanharz, Tragant, Guarharz, Akazienharz, Gummiarabicum, Polyacrylsäure, Methylmethacrylatcopolymer, Carboxyvinylcopolymere oder deren Mischungen umfaßt.

Dabei ist vorgesehen, daß die Konzentration des wasserlöslichen Polymers in der Trockenmasse der Filmschicht zwischen 20 und 60 Gew.-% beträgt. Eine bevorzugte Konzentration beträgt zwischen 30 und 50 Gew.-%.

Weiterhin ist mit der Erfindung vorgesehen, daß die Mischung der oberflächenaktiven Stoffe vorzugsweise aus zwei Komponenten besteht. Dabei ist die erste Komponente ein Polyethoxysorbitan-fettsäureester oder ein α -hydroxyhydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy)-Blockcopolymer.

Die zweite Komponente ist ein Polyethoxy-alkylether oder ein Polyethoxy-rizinusölderivat.

Bevorzugt soll der HLB-Wert der Polyethoxysorbitanfettsäureester zwischen 10 und 20 betragen, wobei ein Bereich zwischen 13 und 17 besonders bevorzugt ist. Das α -hydroxyhydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy)-Blockcopolymer soll mindestens 35 Propoxy-Einheiten, bevorzugt mindestens 50 Propoxy-Einheiten enthalten.

Der Polyethoxyalkylether sollte einen HLB-Wert zwischen 10 und 20 besitzen, bevorzugt nicht weniger als 15. Das Polyethoxy-rizinusölderivat soll einen HLB-Wert zwischen 14 und 16 besitzen.

Um die erwünschte, sofortige Benetzbarkeit zu erreichen, soll das Verhältnis zwischen der ersten und der zweiten Komponente einer binären oberflächenaktiven Mischung zwischen 1 : 10 und 1 : 1 gehalten werden, bevorzugt zwischen 1 : 5 und 1 : 3.

Die Gesamtkonzentration der oberflächenaktiven Stoffe im Film hängt ab von den Eigenschaften der anderen Ingredienzien, soll jedoch üblicherweise zwischen 1 und 5 Gew.-% betragen.

Der Polyalkohol wird benötigt, um den erwünschten Weichheitsgrad des Filmes zu erreichen. Beispiele von Polyalkoholen umfassen Glycerin, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Glycerinmonoester mit Fettsäuren, oder sonstige

pharmazeutisch verwendete Polyalkohole. Die Konzentration von Polyalkohol in der Trockenmasse des Filmes beträgt üblicherweise 4 bis 25 Gew.-%.

Der Film ist besonders gut geeignet zur Abgabe eines weiten Bereiches pharmazeutisch aktiver Wirkstoffe durch die Schleimhautmembranen eines Patienten, insbesondere durch die buccalen Schleimhäute.

Therapeutische Wirkstoffe, die Absorptionsprobleme infolge begrenzter Löslichkeit, Abbau im Gastrointestinaltrakt oder extensiven Metabolismus haben, sind besonders gut geeignet. Als Beispiele der einsetzbaren therapeutischen Wirkstoffe sind zu nennen: Hypnotica, Sedativa, Antiepileptica, Weckamine, Psychoneurotropica, Neuro-Muskelblocker, Antispasmodica, Antihistaminica, Antiallergica, Cardiotonica, Antiarrhythmica, Diuretica, Hypotensiva, Vasopressoren, Antitussiva, Expectorantia, Thyroidhormone, Sexualhormone, Antidiabetica, Antitumor-Wirkstoffe, Antibiotica sowie Chemotherapeutica und Narcotica. Die im Film einzulagernde Menge von Wirkstoff hängt von dessen Art ab und beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 20 Gew.-%.

Kosmetische Wirkstoffe umfassen Atemerfrischer wie Menthol, andere Geschmacks-, Aroma- oder Duftstoffe, wie sie üblicherweise für Mundhygiene oder Zahnpflege verwendet werden, beispielsweise quartäre Ammoniumbasen. Die Wirkung von Geschmacks- und Aromastoffen kann durch Geschmacksverstärker wie Weinsäure, Zitronensäure, Vanillin oder dergleichen verstärkt werden.

Farbstoffe, welche wahlweise dem Film beigemischt werden, müssen hinsichtlich Toxizität sicher sein und sollten zur Verwendung in Kosmetika durch die zuständigen Behörden zugelassen sein.

Der erfindungsgemäße mucoadhäsive Film kann folgendermaßen hergestellt werden:

Wirkstoff, oberflächenaktive Stoffe, Polyalkohol und andere mögliche Bestandteile außer dem wasserdispersiblen Polymer werden mit einer genügenden Menge eines kompatiblen Lösungsmittels gelöst. Beispiele eines kompatiblen Lösungsmittels umfassen Wasser, Alkohole oder deren Mischungen. Nach Bildung einer klaren Lösung wird das wasserdispersible Polymer oder die Mischung wasserdispersibler Polymere langsam unter Rühren zugegeben, bis eine klare und homogene Lösung gebildet ist. Diese wird auf einen Träger aufgetragen und zu einem Film getrocknet. Das Trägermaterial muß eine Oberflächenspannung haben, die es ermöglicht, die Polymerlösung gleichmäßig über die vorgesehene Beschichtungsbreite zu verteilen. Beispiele für geeignete Materialien umfassen nichtsilikonisierte Polyethylen-Terephthalat-Filme, nichtsilikonisiertes Kraftpapier, oder nichtsilikonisierten Polyethylenfilm. Der Auftrag der Lösung auf das Trägermaterial kann mit jeder geeigneten Vorrichtung ausgeführt werden. Eine speziell bevorzugte Auftragstechnik betrifft eine Walzenraket-Streichmaschine.

Die Dicke der resultierenden Filmschicht hängt von der Konzentration der Feststoffe in der Beschichtungslösung sowie von der Spaltbreite der Beschichtungsmaschine ab und kann zwischen 5 und 200 µm variieren. Die Trocknung des Films wird in einem Heißluftbad unter Verwendung eines Trockenofens, Trockentunnels, Vakuumtrockners oder anderer geeigneter Trockenvorrichtungen vorgenommen. Um ein unangenehmes Gefühl im Mund zuverlässig zu vermeiden, soll die Filmdicke 70 µm nicht überschreiten. Zur besseren Gebrauchserleichterung kann der Film in Stücke von geeigneter Größe und Form geschnitten und verpackt werden.

Die Erfindung wird anhand nachfolgender Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

15 g Sorbit, 6 g Glycerin, 0,5 g Polysorbat 80 (Tween 80), 2 g Brij 35, 25 g Zitronenminzearoma, 3 g Aspartam, 15 g l-Menthol und 3 g Zitronensäure werden bei 60°C in einer Mischung von 250 g Wasser und 250 g Ethanol solange gerührt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Zu der Lösung werden 30 g Hydroxypropylmethylcellulose langsam unter Rühren zugegeben, bis eine klare und homogene Lösung gebildet ist. Die resultierende Lösung wird dann bis auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und unter Verwendung einer üblichen Beschichtungsvorrichtung auf ein geeignetes Trägermaterial aufgestrichen, beispielsweise nichtsilikonisiertes polyethylenbeschichtetes Kraftpapier.

Beschichtungsspalt und Bahngeschwindigkeit müssen so geregelt werden, daß eine Trockenfilmdicke zwischen 20 und 50 µm erreicht wird. Die Trockentemperatur hängt von der Länge des Trockenofens und der Materialgeschwindigkeit ab und soll so eingestellt werden, daß die Lösungsmittel vollständig, oder zumindest weitgehend vollständig vom Film entfernt werden. Der resultierende Film wird vom Träger abgelöst und zum Gebrauch in Stücke von geeigneter Größe und Form zerteilt.

Beispiel 2

3 g Sorbit, 1,5 g Kollidon 30 (Lieferant: BASF), 5 g Glycerin, 5 g Propylenglycol, 5 g Polyethylenglycol, 4 g Polysorbat 80 (Tween 80), 8 g Brij 35, 12 g Pfefferminzaroma, 0,8 g Aspartam werden in einer Mischung von 400 g Wasser und 400 g Ethanol bei 60°C unter Rühren aufgelöst. Zu der klaren Lösung werden 28 g Hydroxypropylmethylcellulose unter Rühren langsam zugegeben. Nach völliger Auflösung des Polymers wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und auf einen Träger unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 1 aufgestrichen. Der trockene Film wird wieder in Stücke von geeigneter Größe und Form zerteilt.

Beispiel 3

15 g Sorbit, 22,5 g Glycerin, 2,5 g Propylenglycol, 2,5 g Brij 35, 2,5 g Poloxamer 407, 3,5 g Cremophor RH 40, 9 g Kräutermintearoma, 0,5 g Aspartam werden unter ständigem Rühren bei 60°C in einer Mischung von 250 g Wasser und 250 g Ethanol gelöst. Zu der klaren Lösung werden 75 g Hydroxypropylcellulose unter ständigem Rühren langsam zugegeben. Mit der klaren Lösung wird wiederum beschichtet und unter den beschriebenen Bedingungen getrocknet, wie in Beispiel 1; der trockene Film wird in Stücke von geeigneter Größe und Form zerteilt.

Patentansprüche

1. Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle mit einer an der Schleimhaut haftklebenden Schicht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die haftklebende Schicht eine homogene Mischung enthält, bestehend aus einem wasserlöslichen Polymer, einer Mischung nichtionischer oberflächenaktiver Stoffe, einem Polyalkohol, einem kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkstoff, und einem Geschmacks- oder Aromastoff.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Polymer Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohol, Natriumalginat, Polyethylenglycol, Xanthanharz, Tragant, Guarharz, Akazienharz, Gummiarabicum, Polyacrylsäure, Methylme-

thacrylatcopolymer, Carboxyvinylcopolymere oder deren Mischungen umfaßt.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des wasserlöslichen Polymers in der Trockenmasse der Filmschicht zwischen 20 und 60 Gew.-% beträgt. 5

4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung der oberflächenaktiven Stoffe aus zwei Komponenten besteht.

5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Komponente des oberflächenaktiven Stoffs ein Polyethoxysorbitan-fettsäureester oder ein α -hydroxyhydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy)-Blockcopolymer ist. 10

6. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Komponente des oberflächenaktiven Stoffs ein Polyethoxy-alkylether oder ein Polyethoxyrizinusölderivat ist. 15

7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyalkohol ausgewählt ist aus Glycerin, Polyethylenglycol, Propylenglycol oder Glycerinmonoestern mit Fettsäuren. 20

8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe von Hypnotica, Sedativa, Antiepileptica, Weckaminen, Psychoneurotropica, Neuro-Muskelblockern, Antispasmodica, Antihistaminica, Antiallergica, Cardiotonica, Antiarrhythmica, Diuretica, Hypotensiva, Vasopressoren, Antitussiva, Expectorantia, Thyroidhormonen, Sexualhormonen, Antidiabetica, Antitumor-Wirkstoffen, Antibiotica sowie Chemotherapeutica oder Narcotica. 25 30

9. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der kosmetische Wirkstoff Atemerfrischer wie Menthol, Geschmacks-, Aroma- oder Duftstoffe, wie sie üblicherweise für Mundhygiene verwendet werden, und/oder Wirkstoffe zur Zahn- oder Mundpflege umfaßt, wie quartäre Ammoniumbasen. 35 40

40

45

50

55

60

65